

# Влияние структуры субстрата на реакционную способность процесса нуклеофильного ароматического замещения в реакциях образования 2,1-бензизоксазолов

Цивов А.В., Орлов В.Ю., Котов А.Д., Андреева К.В.

Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова 150000, Ярославль, ул. Советская, 14;  
тел.: (4852) 47-82-98, e-mail: alex\_tsivov@mail.ru

Проведено исследование закономерностей процесса образования 2,1-бензизоксазольного цикла в реакции взаимодействия *para*-замещенных нитробензолов с фенилацетонитрилом. На основании анализа экспериментальных данных, а также данных квантово-химического моделирования, проведенного для структур с различными заместителями, установлено, что вне зависимости от природы заместителя в структуре субстрата стадия циклизации является лимитирующей стадией для исследуемого процесса.

## Введение

Реакции взаимодействия арилацетонитрилов с *para*-замещенными нитроаренами являются одним из примеров реакций нуклеофильного замещения водорода  $S_NAr^H$  в нитроароматических системах<sup>1-4</sup> (схема 1). Конечным продуктом указанной реакции являются соответствующие 2,1-бензизоксазолы.

с нитробензолом, не имеющим заместителя в *para*-положении (продуктом такой реакции являются соответствующие арилцианометилен-*para*-хинонмонооксимы), является обратимым<sup>5</sup>. Это позволяет сделать предположение об обратимости стадий процесса взаимодействия арилацетонитрилов с *para*-замещенными нитроаренами, за исключением

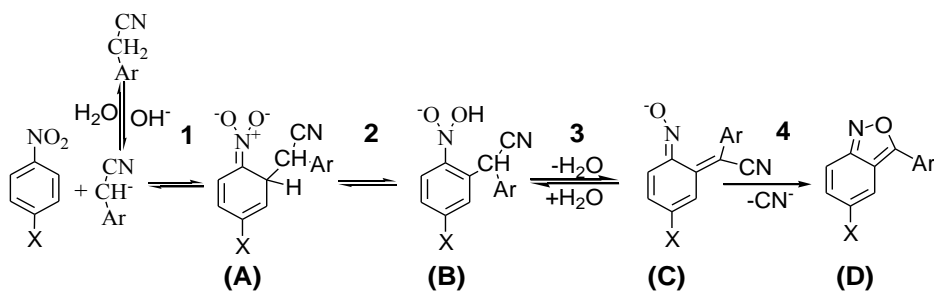


Схема 1. Процесс образования 2,1-бензизоксазолов. X = Cl, Br, Ph

Особенности механизма процесса взаимодействия *para*-замещенных нитроаренов с арилацетонитрилами, а так же природа лимитирующей стадии являются весьма дискуссионными. Целью данной работы являлось установление закономерностей протекания и природы лимитирующей стадии в процессах образования 2,1-бензизоксазолов с учетом влияния природы заместителя в структуре субстрата.

Для этого были использованы различные методы, такие как квантово-химическое моделирование стадии циклизации исследуемой реакции, теоретический расчет констант равновесия для всех стадий процесса и сопоставление полученных расчетных данных с экспериментальными. Исследования проводились с различными *para*-замещенными нитробензолами, с заместителями ряда галогенов, такими как хлор, бром, и с заместителем ароматической структуры, таким как фенил.

## Результаты и обсуждение

### Расчет констант равновесия

Согласно имеющимся экспериментальным данным, процесс взаимодействия арилацетонитрилов

последней стадии – циклизации, ведущей к образованию конечных 2,1-бензизоксазолов.

Для проверки сделанного предположения был выполнен теоретический расчет констант равновесия для всех стадий реакции различных *para*-замещенных нитробензолов с карбанионом фенилацетонитрила согласно схеме 1.

Сравнение полученных значений констант равновесий (табл. 1) подтверждает предположение, что стадия циклизации для всех рассмотренных структур необратима, и является определяющей для

Табл. 1. Значения констант равновесия стадий образования 2,1-бензизоксазолов

X	Cl	Br	Phenil
$K_{p(1)}$	0,936	1,131	0,010
$K_{p(2)}$	4,871	10,197	1,236
$K_{p(3)}$	42,107	48,191	33,509
$K_{p(4)}$	$1,18 \cdot 10^{11}$	$1,49 \cdot 10^{11}$	$2,14 \cdot 10^{11}$

процесса образования 2,1-бензизоксазолов. Кроме того, аналогичные результаты при расчете констант равновесия были получены ранее для других типов заместителей в структуре нитробензола<sup>6</sup>.

#### Квантово-химическое моделирование

Для дальнейшего изучения стадии циклизации исследуемого процесса было выполнено квантово-химическое моделирование образования 2,1-бензизоксазолов с учетом влияния ряда заместителей, указанным выше.

При этом, как было установлено ранее<sup>7</sup>, для формирования 2,1-бензизоксазольного цикла (D) необходимым является образование пространственного изомера интермедиата (C) (данная структура с нумерацией атомов представлена на рис. 1), в котором наблюдается максимальное сближение реакционных центров: атома кислорода

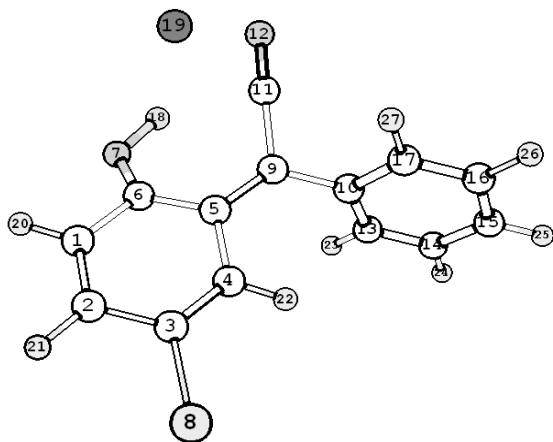


Рис. 1. Пространственное строение интермедиата (C)

18 и атома углерода 9. Причем, согласно представлениям авторов о механизме протекания стадии циклизации, сближение указанных реакционных центров, соответствующее внутримолекулярной нуклеофильной атаке и

приводящее к последующему отрыву цианогруппы C11N12, служит определяющим этапом в процессе формирования исследуемого гетероцикла.

Оптимизация геометрических параметров выбранного интермедиата (C) проводилась с учетом влияния катиона  $\text{Na}^+$  (рис. 1, атом 19), присутствие которого существенно влияет на процесс и заключается во взаимодействии с уходящей цианогруппой C11N12, что способствует ее отрыву при циклизации.

Для моделирования внутримолекулярной нуклеофильной атаки осуществлялось последовательное сближение реакционных центров, т.е. производилось уменьшение межатомного расстояния C9-O18 от значения 3.0 Å до 1.3 Å с шагом 0.1 Å.

При этом было установлено, что для всех рассмотренных заместителей при расстояниях 1.3-1.5 Å происходит предполагаемый отрыв цианогруппы C11N12 с последующим образованием 2,1-бензизоксазольного цикла (рис. 2).

Для рассматриваемых структур были получены

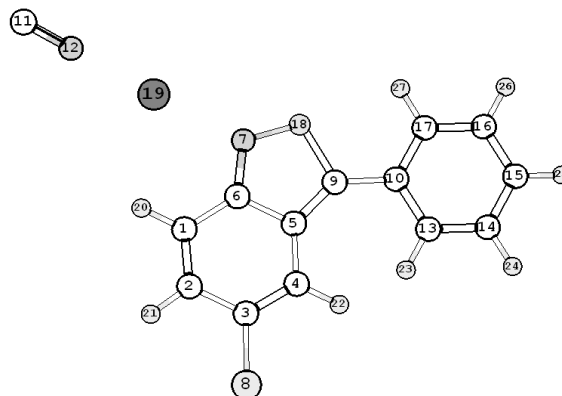


Рис. 2. Отрыв цианогруппы и образование 2,1-бензизоксазольного цикла (соответствует расстоянию C9-O18 1.3-1.5 Å)

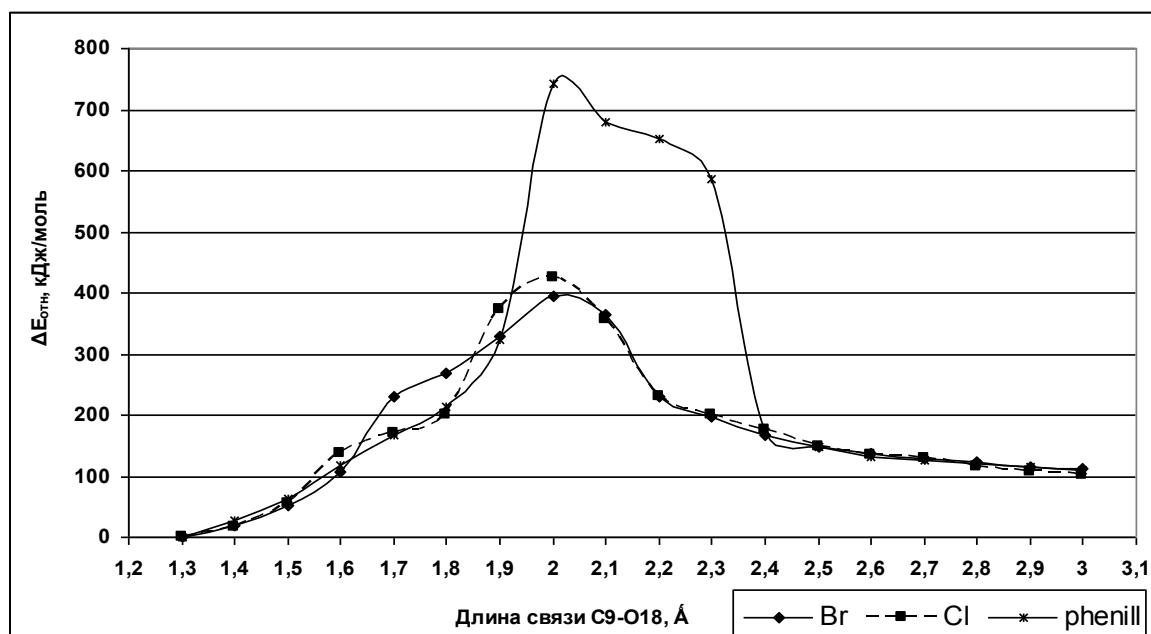


Рис. 3. Профили ППЭ в зависимости от межатомного расстояния C9-O18

профили поверхностей потенциальной энергии системы реагент-субстрат, соответствующие уменьшению межатомного расстояния C9-O18. Данные результаты, приведенные в шкале относительных энергий  $\Delta E_{\text{отн}}$  для каждого исследуемого заместителя (за нулевое значение принимается значение минимальной энергии для каждого из рассмотренных заместителей), представлены на рис. 3.

Сопоставление с экспериментальными данными

Кроме этого, для проверки поставленного предположения о закономерностях влияния структуры субстрата на природу лимитирующей стадии процесса в работе<sup>8</sup> было выполнено экспериментальное исследование данной реакции, в результате которого были получены значения эффективных констант скорости  $k_{\text{эф}}$  процесса для тех же структур, с рядом заместителей, указанным выше.

Эти результаты, а также значения энергетических барьеров активации системы реагент-субстрат  $\Delta E_{\text{акт}}$ , полученные в ходе данной работы при выполнении квантово-химического моделирования, представлены в табл. 2.

При анализе полученных данных было выявлено, что наблюдается симбатность между значениями логарифма эффективных констант скорости  $\ln k_{\text{эф}}$ , и расчетными значениями энергетических барьеров системы  $\Delta E_{\text{акт}}$  для всех структур с рассмотренными типами заместителей.

Таким образом, было установлено, что зависимость расчетных результатов, полученных в

**Табл. 2.** Зависимость  $k_{\text{эф}}$  и  $\Delta E_{\text{акт}}$  от природы заместителя в структуре субстрата

X	Cl	Br	Phenil
$k_{\text{эф}}, * 10^{-5}, \text{с}^{-1}$	35	43	5,5
$\ln k_{\text{эф}}$	-7,957	-7,751	-9,808
$\Delta E_{\text{акт}}, \text{кДж/моль}$	-321,27	-283,55	-631,23

ходе квантово-химического моделирования в данной работе, находится в соответствии с результатами, полученными экспериментальным путем. Анализ полученных результатов показывает, что независимо от природы заместителя в структуре субстрата стадия образования 2,1-бензизоксазольного цикла в реакции взаимодействия *пара*-замещенных бензолов с фенилацетонитрилом является лимитирующей.

Результаты расчетов констант равновесия также подтверждают значение стадии циклизации как

лимитирующей и определяющей особенности протекания исследуемого процесса.

## Экспериментальная часть

Квантово-химическое моделирование проводилось в программе PC GAMESS v. 7.0<sup>9</sup>. Оптимизация геометрии и расчет энергетических параметров исследуемых соединений выполнялись с использованием неэмпирического метода расчета (неограниченное приближение Хартри-Фока, UHF) и базисного набора 6-31G(d,p).

Визуализация результатов расчета выполнялась с использованием программного пакета ChemCraft, version 1.6 trial<sup>10</sup>. Значения констант равновесия  $K_p$  вычислялись согласно формуле  $K_p = e^{-\Delta G/RT}$  при  $T = 298 \text{ K}$ , при этом значения свободной энергии Гиббса определялись на основании расчета матрицы вторых производных полной энергии по внутренним координатам (hessian) исследуемых соединений.

Работа выполнена в рамках проекта по госконтракту П841

## Библиографический список

- 1 Chupakhin O.N., Charushin V.N., Plas van der H.C. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen. San Diego; Academic Press. **1994**. 367 p.
- 2 Makosza M., Winiarski J. Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen // Account Chem. Res. **1987**. V. 20, P. 282-289.
- 3 Davis R.B., Pizzini L.C., Benigni J. D. The Condensation of Aromatic Nitro Compounds with Arylacetonitriles // J. American Chemical Society. **1960**. V. 82, P. 2913-2915
- 4 Орлов В.Ю., Базлов Д.А., Ганжа В.В., Котов А.Д., Коновалова Н.В. // Известия вузов. Химия и химическая технология. **2007**. Т. 50. Вып. 9. С. 16-18.;
- 5 Коновалова Н.В. Синтез и свойства 2-[4 (гидроксиимино)-циклогекса-2,5-диен-1-илиден]арилацетонитрилов // дис. ...к.х.н. Ярославль, ЯрГУ им. П.Г. Демидова. **2009**. 117 с.;
- 6 Цивов А.В., Базлов Д.А., Орлов В.Ю. // Материалы 63 региональной научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов ВУЗов. Ярославль, ЯГТУ, **21 апреля 2010**. С. 14;
- 7 Цивов А.В., Орлов В.Ю. // Материалы III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста. МГУ, Москва, **18 октября 2010** С. 214
- 8 Соколов Я.В. Нуклеофильное замещение водорода в нитроаренах карбанионом фенилацетонитрила // дис. к.х.н. Ярославль, ЯрГУ им. П.Г. Демидова. **1998**. 123 с.;
- 9 Granovsky A.A. <http://classic.chem.msu.su/gran/games/index.html>
- 10 ChemCraft: <http://www.chemcraftprog.com/>